

# Microgynon 20

---

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Microgynon 20®, 100 microgrammes/20 microgrammes comprimés enrobés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 100 microgrammes de lévonorgestrel et 20 microgrammes d'éthinylestradiol.

Excipients à effet notoire : lactose 35 mg, saccharose 19 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé

Comprimé enrobé rose, rond, convexe.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale.

La décision de prescrire Microgynon 20 doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Microgynon 20 en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Mode d'administration

Voie orale

### Posologie

Comment prendre Microgynon 20

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur l'emballage de la plaquette, environ à la même heure chaque jour, avec un peu de liquide si nécessaire. Prendre un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs. Chaque plaquette est entamée après une période de 7 jours sans comprimés, au cours de laquelle une hémorragie de privation survient habituellement. Le saignement débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et ne se termine pas nécessairement avant le début de la plaquette suivante.

Comment commencer Microgynon 20

- *Aucune contraception hormonale antérieure (au cours du dernier mois)*

La prise des comprimés doit débiter le premier jour du cycle naturel de la femme (= le premier jour de ses règles).

Elle peut éventuellement débiter aux jours 2 à 5, mais dans ce cas une méthode contraceptive mécanique supplémentaire est recommandée au cours des 7 premiers jours du premier cycle.

- *Relais d'un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal, dispositif transdermique)*

La femme doit commencer Microgynon 20 le lendemain de la prise du dernier comprimé contenant des hormones du COC précédent, mais au plus tard le jour qui suit la fin de la période habituelle sans comprimés ou le lendemain de la prise du dernier comprimé sans hormones du contraceptif hormonal précédent. En cas d'utilisation d'un anneau vaginal ou d'un dispositif transdermique, la femme doit de préférence commencer Microgynon 20 le jour du retrait, mais au plus tard le jour où l'anneau ou le dispositif suivant aurait dû être appliqué.

- *Relais d'une contraception utilisant un progestatif seul (pilule, injection, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU)*

La femme peut débiter Microgynon 20 à n'importe quel moment à partir d'une micropilule (pour un implant ou un DIU, le jour de son retrait ; pour un contraceptif injectable, le jour où l'injection suivante aurait dû avoir lieu), mais il convient dans tous les cas de lui conseiller d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire mécanique pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

- *Après un avortement du premier trimestre*

La prise des comprimés peut débiter immédiatement. Dans ce cas, aucune autre mesure contraceptive n'est nécessaire.

- *Après un accouchement ou un avortement du 2<sup>ème</sup> trimestre*

Pour l'allaitement maternel, voir rubrique 4.6, Fécondité, grossesse et allaitement.

La prise des comprimés débiter 21 à 28 jours après l'accouchement ou l'avortement du 2<sup>ème</sup> trimestre. Si elle débute plus tardivement, une méthode mécanique supplémentaire doit être utilisée pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés. Si la femme a déjà eu des rapports sexuels, il convient d'exclure une grossesse avant de commencer le COC actuel ou la femme devra attendre ses prochaines règles.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés :

Les concentrations des deux hormones contenues dans Microgynon 20 sont très faibles. En conséquence, la marge d'efficacité contraceptive est faible en cas d'oubli d'un comprimé. Si la femme a un retard de **moins de 12 heures** pour la prise d'un comprimé, l'efficacité contraceptive n'est pas diminuée. Elle doit prendre le comprimé dès qu'elle s'en rend compte et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.

Si elle a un retard de **plus de 12 heures** pour la prise d'un comprimé, la sécurité contraceptive peut être réduite. Les deux règles de base suivantes sont applicables en cas d'oubli de comprimés :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Une suppression efficace de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien nécessite une prise ininterrompue des comprimés pendant 7 jours.

Par conséquent, les conseils suivants peuvent être donnés pour la pratique quotidienne :

#### Semaine 1

La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en rend compte, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. En outre, elle devra utiliser une contraception mécanique supplémentaire, des préservatifs par exemple, au cours des 7 jours qui suivent. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours qui précèdent l'oubli du comprimé, il existe un risque de grossesse. Plus le nombre de comprimés oubliés est important et plus l'on est proche de la période d'interruption sans comprimés, plus le risque de grossesse augmente.

#### Semaine 2

La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en rend compte, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Si la femme a correctement pris ses comprimés au cours des 7 jours qui précèdent le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire. Si elle n'a pas correctement pris ses comprimés ou si elle a oublié plusieurs comprimés, il faut recommander des précautions contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours qui suivent.

#### Semaine 3

Le risque de moindre fiabilité contraceptive est important parce que l'on se rapproche de la période de 7 jours sans comprimés. Il est cependant possible d'éviter la réduction de la protection contraceptive par un ajustement de la dose. Si l'on se conforme aux recommandations suivantes, il n'est pas nécessaire de recourir à des précautions contraceptives supplémentaires, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement au cours des 7 jours qui précèdent le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, la femme devra se conformer à la première de ces deux options et il lui faudra également recourir à des précautions contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours qui suivent.

1. La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en rend compte, même si cela implique de prendre deux comprimés en

même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. La plaquette suivante est entamée aussitôt après avoir terminé la plaquette en cours, donc sans arrêt entre deux plaquettes. Il n'apparaîtra probablement pas d'hémorragie de privation avant la fin de la seconde plaquette, mais il est possible que la femme constate du spotting ou des métrorragies au cours des jours de prise des comprimés.

2. Il est également possible de cesser la prise des comprimés de la plaquette en cours. La femme doit alors respecter un arrêt de 7 jours maximum sans prendre aucun comprimé, incluant les jours où des comprimés ont été oubliés, puis continuer en entamant la plaquette suivante.

Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas d'hémorragie de privation pendant le premier intervalle normal sans comprimés, il convient d'envisager l'éventualité d'une grossesse.

#### Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de symptômes gastro-intestinaux sévères, une absorption incomplète des principes actifs est possible et des mesures contraceptives supplémentaires doivent donc être prises.

Si des vomissements ou une diarrhée sévère surviennent dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, la femme doit appliquer les conseils donnés en cas d'oubli d'un comprimé. Si la femme ne veut pas modifier son schéma normal de prise des comprimés, elle devra prendre les comprimés supplémentaires dans une autre plaquette.

#### Comment modifier le premier jour des règles ou retarder les règles

Pour retarder la survenue des règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette immédiatement après avoir terminé la plaquette précédente, sans interruption. Les règles peuvent être retardées aussi longtemps qu'on le souhaite, mais jamais au-delà de la fin de la seconde plaquette. Au cours de cette période, la femme peut présenter des métrorragies ou des spotting. Microgynon 20 peut ensuite être repris de façon régulière après la période habituelle de 7 jours sans comprimés.

Si la femme souhaite décaler le premier jour de ses règles à un autre jour de la semaine, on peut lui conseiller de raccourcir la prochaine période d'interruption sans comprimés du nombre de jours souhaité. Plus on raccourcit la phase d'interruption, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation augmente et plus la femme risque de présenter une métrorragie ou un spotting pendant l'utilisation de la plaquette suivante (exactement comme lorsque l'on retarde les règles).

#### **Informations supplémentaires relatives à des populations particulières**

##### *Population pédiatrique*

Microgynon 20 n'est indiqué qu'après les premières règles.

##### *Population gériatrique*

Sans objet. Microgynon 20 n'est pas indiqué après la ménopause.

##### *Patientes atteintes d'insuffisance hépatique*

Microgynon 20 est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique grave. Voir aussi rubrique 4.3.

##### *Patientes atteintes d'insuffisance rénale*

Microgynon 20 n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez des patientes souffrant de troubles de la fonction rénale. D'après les données disponibles, il n'est pas nécessaire d'adapter le traitement dans cette population de patientes.

### 4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une d'entre elles devait apparaître pour la première fois au cours de l'utilisation du CHC, le produit doit être arrêté immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
- Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
- Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
- Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
- Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
- Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine)
- Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT])
- Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
- Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
- Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
  - diabète avec symptômes vasculaires
  - hypertension artérielle sévère
  - dyslipoprotéinémie sévère
- Présence ou antécédents de troubles hépatiques sévères, aussi longtemps que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale ;
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques, bénignes ou malignes;
- Tumeurs malignes dépendant des stéroïdes sexuels, diagnostiquées ou suspectées (exemple: des organes génitaux ou des seins) ;
- Hémorragie vaginale non diagnostiquée ;
- Aménorrhée d'étiologie inconnue ;
- Hypersensibilité aux substances actives lévonorgestrel, éthinyloestradiol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Microgynon 20 est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et le dasabuvir, des médicaments contenant le glécaprèvir/pibrentasvir ou le sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (voir rubrique 4.5).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Mises en garde spéciales

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Microgynon 20 doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Microgynon 20 doit être discutée entre le médecin et la patiente.

- *Troubles circulatoires*

#### Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **La décision d'utiliser Microgynon 20 doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Microgynon 20, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.**

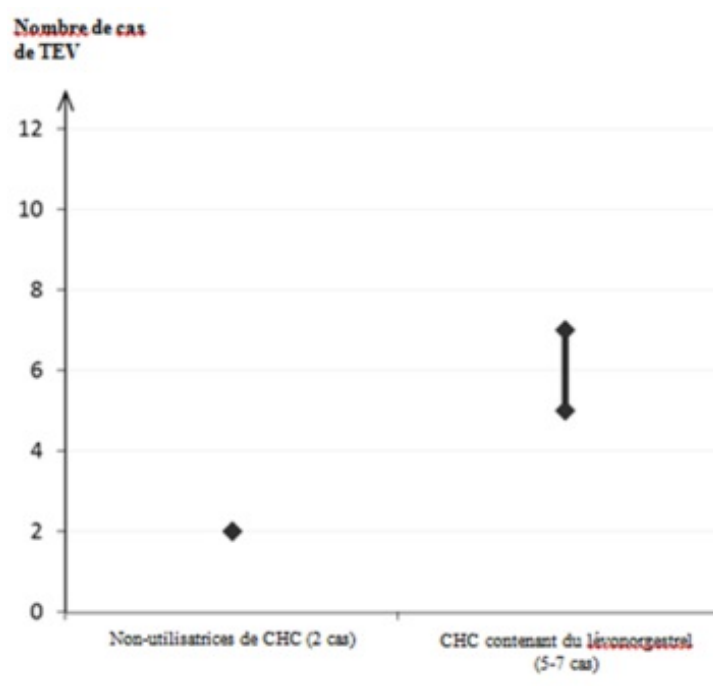
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel environ 6[1] développeront une TEV sur une période d'un an.

Ce nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2% des cas.

#### Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an



De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

#### Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Microgynon 20 est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

#### Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> )	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur  Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Microgynon 20 n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant «Fécondité, grossesse et allaitement», voir rubrique 4.6).

#### Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC. Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexplicable d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration.
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

#### Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

## Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Microgynon 20 est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <sup>2</sup> )	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.

## Symptômes de TEA

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Une autre méthode de contraception appropriée doit être instaurée, en raison du potentiel tératogène du traitement anti-coagulant (dérivés coumariniques).

### • Tumeurs

Un risque accru de cancer du col utérin chez les utilisatrices de COC à long terme a été signalé dans certaines études épidémiologiques, mais on continue à se demander dans quelle mesure cette observation serait imputable à un biais lié au comportement sexuel et à d'autres facteurs tels que le papillomavirus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a démontré une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) du diagnostic de cancer du sein chez les femmes utilisant des COC. Ce risque disparaît progressivement dans les dix années qui suivent l'arrêt de l'utilisation de COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supérieur de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices actuelles ou récentes de COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études n'apportent aucun élément en faveur d'une relation de causalité. Cette augmentation du risque pourrait être due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques de ces

contraceptifs ou à une association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COC ont tendance à être cliniquement moins avancés que ceux enregistrés chez des femmes n'ayant jamais utilisé de COC.

Quelques rares cas de tumeurs hépatiques bénignes, et encore plus rares, de tumeurs hépatiques malignes chez les utilisatrices de COC ont été rapportés. Dans quelques cas isolés, ces tumeurs se sont manifestées par des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Le diagnostic différentiel doit envisager une tumeur hépatique en cas de douleurs sévères de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation de volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez des femmes sous COC.

#### • *Autres pathologies*

Les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou présentant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie courent un risque accru de pancréatite lors d'utilisation de COC.

Bien que de faibles augmentations de la tension artérielle aient été décrites chez un grand nombre de femmes utilisant des COC, les élévations cliniquement significatives sont rares. L'arrêt immédiat des COC n'est justifié que dans ces rares cas. Aucune relation systématique n'a été établie entre l'emploi de COC et une hypertension artérielle clinique. Toutefois, si au cours de l'utilisation de COC chez des femmes hypertendues, les valeurs constamment élevées de la pression artérielle ou l'augmentation significative des chiffres tensionnels ne répondent pas au traitement anti-hypertenseur, il convient d'arrêter les COC. Le cas échéant, la COC pourra être reprise si le traitement antihypertenseur permet d'obtenir des valeurs tensionnelles normales.

L'apparition ou une aggravation des pathologies suivantes ont été décrites tant pendant la grossesse que lors de l'utilisation de COC, sans qu'une corrélation avec ces derniers n'ait été mise en évidence : ictère et/ou prurit associés à une cholestase, lithiases biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique et hypoacousie par otosclérose.

Les oestrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angio-oedème héréditaire et acquis.

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'abandon de l'utilisation des COC jusqu'à normalisation des paramètres de la fonction hépatique. Une récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit cholestatique survenu précédemment pendant la grossesse ou lors de l'utilisation antérieure de stéroïdes sexuels nécessite l'abandon des COC.

Bien que les COC soient susceptibles d'exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, on ne dispose d'aucune indication de la nécessité de modifier le traitement chez les diabétiques utilisant des contraceptifs oraux combinés faiblement dosés (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant faire l'objet d'un suivi attentif, en particulier lors de l'instauration des COC.

Une aggravation d'une épilepsie, d'une maladie de Crohn et d'une rectocolite hémorragique a été décrite lors de l'utilisation de COC.

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Un chloasma peut survenir occasionnellement, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes qui ont une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles prennent des COC.

Ce médicament contient 35 mg de lactose et 19 mg de saccharose par comprimé. Il y a lieu de tenir compte de cette quantité chez des patientes atteintes d'une pathologie héréditaire rare d'intolérance au fructose, de déficit en sucrase/isomaltase ou d'intolérance au galactose, d'un déficit en lactase de Lapp ou d'un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, et qui sont sous un régime sans saccharose ou sans lactose.

#### **Examen/consultation médicale**

**L'instauration ou la reprise de Microgynon 20 doit être précédée d'un recueil complet des antécédents médicaux (y compris des antécédents familiaux) et de l'exclusion de grossesse. La pression artérielle doit être mesurée et un examen clinique doit être réalisé, en tenant compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Microgynon 20 comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.**

**On insistera auprès des femmes sur la nécessité de lire la notice et de se conformer aux conseils indiqués. La fréquence et la nature des examens doivent reposer sur les directives établies en pratique et seront adaptées individuellement.**

Les femmes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre les infections par le VIH (sida) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

#### Réduction d'efficacité

L'efficacité des COC peut être altérée en cas d'oubli de comprimés, de vomissements, de diarrhées ou de l'utilisation concomitante d'autres médicaments.

#### Diminution du contrôle du cycle menstruel

Des hémorragies irrégulières (spotting ou métrorragies) peuvent survenir avec tous les COC, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Par conséquent, l'évaluation de toute hémorragie irrégulière ne se justifie qu'après une période d'adaptation d'environ trois cycles. Plus de 50% des utilisatrices de Microgynon 20 ont signalé des saignements (spotting et/ou métrorragies) au cours des 6 premiers mois de traitement.

Si les saignements irréguliers persistent ou se produisent après des cycles jusque-là réguliers, des causes extra-hormonales doivent alors être recherchées et des examens diagnostiques appropriés pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, il arrive qu'aucune hémorragie de privation ne se produise au cours de l'intervalle sans comprimés. Si le COC a été pris conformément aux directives figurant à la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Par contre, si le COC n'a pas été pris

conformément aux directives avant la première absence d'hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives font défaut, il convient d'exclure une grossesse avant de poursuivre l'utilisation du COC.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Note : l'information posologique des médicaments concomitants doit être consultée afin d'identifier les interactions potentielles.

### **Effets d'autres médicaments sur Microgynon 20**

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments inducteurs des enzymes microsomiales, ce qui peut entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et donner lieu à une hémorragie de privation et/ou à l'échec de la contraception.

#### **Prise en charge**

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement constatée dans un délai de quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut être maintenue pendant environ 4 semaines.

#### **Traitement à court terme**

Les femmes traitées par inducteur enzymatique doivent utiliser temporairement une méthode de barrière ou une autre méthode de contraception en plus du COC. La méthode de barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant ainsi que pendant les 28 jours qui suivent son arrêt. Si le traitement continue au-delà des comprimés de la plaquette de COC, la plaquette suivante doit être commencée juste après la précédente sans respecter l'intervalle habituel sans comprimés.

#### **Traitement à long terme**

Chez les femmes en traitement à long terme par inducteur enzymatique hépatique, une autre méthode de contraception fiable non-hormonale est recommandée.

Diminution de l'absorption : les médicaments accélérant la motilité gastro-intestinale (métoclopramide p. ex.) peuvent diminuer l'absorption hormonale.

*Substances augmentant la clairance du COC (diminution de l'efficacité du COC par induction enzymatique) par exemple :*

Les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, le primidone, la rifampicine, et les médicaments contre le VIH, le ritonavir, la névirapine et l'éfavirenz et peut-être aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxicarbazépine, le topiramate et les produits contenant la plante médicinale millepertuis (*hypericum perforatum*).

*Substances ayant des effets variables sur la clairance du COC, par exemple :*

Lorsqu'ils sont administrés conjointement aux COC, de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les combinaisons avec des inhibiteurs de la protéase du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des œstrogènes ou des progestatifs. L'effet net de ces changements peut être cliniquement pertinent dans certains cas.

Par conséquent, l'information posologique des médicaments concomitants contre le VIH/VHC doit être consultée afin d'identifier les interactions potentielles et les recommandations s'y rapportant. En cas de doute, une méthode de contraception de barrière supplémentaire doit être utilisée pour les femmes sous inhibiteurs de la protéase ou traitement par un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

*Substances diminuant la clairance du COC (inhibiteurs de l'enzyme) :*

La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou du progestatif ou des deux.

Il a été démontré que des doses d'étoricoxib de 60 à 120 mg/jour peuvent multiplier les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol par 1,4 à 1,6 fois respectivement lorsqu'elles sont prises en concomitance avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035mg d'éthinylestradiol.

### **Effets des COC sur d'autres médicaments**

La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intrahépatique lors d'administration simultanée de COC.

Les COC sont susceptibles d'interférer avec le métabolisme d'autres médicaments. Les concentrations plasmatiques de la ciclosporine ont augmenté lors de l'administration concomitante de COC. Il a été démontré que les COC induisaient le métabolisme du lamotrigine, induisant des concentrations plasmatiques de lamotrigine en dessous du seuil thérapeutique.

Les données cliniques montrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats de CYP1A2, ce qui conduit à une augmentation faible (par exemple, la théophylline) ou modérée (par exemple, la tizanidine) de leur concentration plasmatique.

### **Interactions pharmacodynamiques**

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glécaprèvir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

Dès lors, les utilisatrices de Microgynon 20 doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement avec ces médicaments. Microgynon 20 peut être réinstauré 2 semaines après la fin du traitement avec ces médicaments.

### **Autres formes d'interactions**

#### **Examens de laboratoire**

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains examens de laboratoire, dont les paramètres biochimiques fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, les taux plasmatiques de protéines (de transport) (p. ex. globuline de liaison aux corticostéroïdes et fractions lipidique / lipoprotéique), les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Ces modifications demeurent généralement dans les limites des valeurs normales de laboratoire.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Microgynon 20 n'est pas indiqué en cas de grossesse.

Si la femme tombe enceinte alors qu'elle utilise Microgynon 20, la prise doit être interrompue immédiatement.

Néanmoins, la plupart des études épidémiologiques n'ont révélé ni risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants nés de mères ayant utilisé des contraceptifs oraux combinés avant la grossesse, ni effets tératogènes lorsque des contraceptifs oraux combinés avaient été pris par erreur en début de grossesse.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Microgynon 20 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Allaitement

L'allaitement peut être influencé par les contraceptifs oraux combinés car ils sont susceptibles de réduire la quantité de lait maternel et d'en modifier la composition. Par conséquent, l'utilisation de contraceptifs oraux combinés n'est généralement pas conseillée aussi longtemps que la mère continue à allaiter. De faibles quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent passer dans le lait maternel. Ces quantités peuvent affecter le nourrisson.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Microgynon 20 n'a qu'un effet négligeable, voire inexistant, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'utilisation de Microgynon 20 sont les suivants : nausées, douleurs abdominales, prise de poids, céphalées, humeur dépressive, sautes d'humeur, douleurs mammaires, tension mammaire. Ils touchent  $\geq 1\%$  à  $< 10\%$  des utilisatrices.

Les effets indésirables graves sont la thrombo-embolie artérielle et la thrombo-embolie veineuse.

### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont groupés par fréquence. Les groupes de fréquence sont définis comme suit : fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les autres effets indésirables décrits chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés dont Microgynon 20 sont \* :

Système / organe (MedDRA)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Exacerbation des symptômes d'un angio-oedème héréditaire et acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Rétention hydrique		
Affections psychiatriques	Humeur dépressive, Troubles de l'humeur	Diminution de la libido	Augmentation de la libido	
Affections du système nerveux	Céphalée	Migraine		
Affections oculaires			Intolérance aux lentilles de contact	
Affections vasculaires			Thrombo-embolie veineuse (TEV) Thrombo-embolie artérielle (TEA)	
Affections gastro-intestinales	Nausées, Douleurs abdominales	Vomissements, Diarrhée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, Urticaire	Érythème nodulaire, Érythème polymorphe	
Affections des organes de reproduction et du sein	Tension mammaire, Douleurs mammaires	Augmentation du volume des seins	Écoulement mammaire, Perte vaginale	
Investigations	Prise de poids		Perte de poids	

\* Le terme MedDRA le plus approprié (version 12.0) est listé pour décrire un certain effet indésirable. Les synonymes ou les affections voisines ne sont pas listés mais doivent également être pris en considération.

#### Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détail en rubrique 4.4.

Les effets indésirables dont la fréquence est très faible ou dont les symptômes sont d'apparition tardive et qui sont considérés comme associés au groupe des contraceptifs oraux combinés sont décrits ci-dessous (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4) :

#### *Tumeurs*

- La fréquence de diagnostic du cancer du sein est légèrement accrue chez les femmes utilisant des COC. Étant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation est faible par rapport au risque global de cancer du sein. On ne sait pas si les COC en sont la cause. Pour plus d'information, voir rubriques 4.3 et 4.4.
- Tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).

#### *Autres affections*

- Risque accru de pancréatite chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie.

- Hypertension artérielle.
- Apparition ou aggravation d'affections dont le lien avec l'utilisation d'un COC n'est pas établi avec certitude : ictère et/ou prurit associés à une cholestase ; lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpes gestationis ; perte d'audition liée à une otosclérose.
- Troubles de la fonction hépatique.
- Modifications de la tolérance au glucose ou effet sur la résistance périphérique à l'insuline.
- Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique.
- Chloasma.

#### *Interactions*

Une hémorragie intercurrente et/ou un échec de la contraception peuvent résulter d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres interactions »).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

#### **Belgique:**

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance

Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

Il n'existe pas de rapports d'effets indésirables graves associés à un surdosage. Les symptômes susceptibles d'être associés à un surdosage sont des nausées, des vomissements et hémorragies de privation. Une hémorragie de privation peut se produire chez les jeunes filles qui n'ont pas encore eu leurs premières règles si elles prennent ce médicament par erreur. Il n'existe pas d'antidote et le traitement est symptomatique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et estrogènes, associations fixes, code ATC : G03AA07**

L'effet contraceptif d'une COC repose sur l'interaction de divers facteurs. Les plus importants sont une inhibition de l'ovulation et des modifications du mucus cervical.

Des essais cliniques ont été menés chez 2498 femmes âgées de 18 à 40 ans. L'Index de Pearl global, calculé sur la base de 15 026 cycles de traitement au cours de ces essais, a été de 0,69 (intervalle de confiance à 95% : 0,30 – 1,36)

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### • Lévonorgestrel

#### *Absorption*

Après administration orale, le lévonorgestrel est absorbé rapidement et complètement. Des concentrations sériques maximales de l'ordre de 2,3 ng/ml sont atteintes environ 1,3 heure après la prise d'un comprimé de Microgynon 20. La biodisponibilité est proche de 100%.

#### *Distribution*

Le lévonorgestrel est lié à l'albumine sérique et à la globuline de liaison des hormones sexuelles (SHBG). Seulement 1,1% de la concentration sérique totale du médicament se trouve sous forme de stéroïde libre, environ 65% sont spécifiquement liés à la SHBG et environ 35% sont liés de façon non spécifique à l'albumine. L'augmentation de la concentration de SHBG induite par l'éthinylestradiol influence la distribution relative du lévonorgestrel dans les différentes fractions protéiques. L'induction de la protéine de liaison entraîne une augmentation de la fraction liée à la SHBG et une réduction de la fraction liée à l'albumine. Le volume de distribution apparent du lévonorgestrel est de 129 l après une dose unique.

#### *Biotransformation*

Le lévonorgestrel (LNG) est largement métabolisé. Les voies métaboliques les plus importantes sont la réduction du groupe  $\Delta 4$ -3-oxo et hydroxylation en position 2 $\alpha$ , 1 $\beta$  et 16 $\beta$ , suivies par une conjugaison. En outre, le CYP3A4 est impliqué dans le métabolisme oxydatif du LNG ; cependant, les données *in vitro* montrent que cette voie métabolique est moins pertinente que la réduction et la conjugaison.

#### *Élimination*

La concentration sérique de lévonorgestrel diminue en deux phases. La phase terminale se caractérise par une demi-vie d'environ 25 heures. Le lévonorgestrel n'est pas excrété sous forme non modifiée. Ses métabolites sont excrétés selon un rapport urinaire / biliaire (féces) voisin de 1:1. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

#### *État d'équilibre*

Lors d'une utilisation continue de Microgynon 20 comprimés, les concentrations sériques de lévonorgestrel sont environ multipliées par trois, pour atteindre un état d'équilibre au cours de la seconde moitié du cycle de traitement. Les paramètres pharmacocinétiques du lévonorgestrel sont influencés par le taux sérique de SHBG, qui augmente d'un facteur 1,5 à 1,6 lors de l'utilisation d'oestradiol. Par conséquent, la clairance sérique et le volume de distribution sont légèrement plus faibles à l'état d'équilibre (0,7 ml/min/kg et environ 100 l).

### • Éthinylestradiol

#### *Absorption*

Après administration orale, l'éthinylestradiol est absorbé rapidement et complètement. Des concentrations sériques maximales de l'ordre de 50 pg/ml sont atteintes environ 1 à 2 heures après la prise d'un comprimé de Microgynon 20. Au cours de l'absorption et du métabolisme de premier passage hépatique, l'éthinylestradiol est fortement métabolisé, de ce fait, la biodisponibilité orale moyenne est de l'ordre de 45% (variation individuelle : environ 20 à 65%).

#### *Distribution*

L'éthinylestradiol est lié en grande partie (environ 98%), mais de manière non spécifique, à l'albumine sérique et induit une augmentation des concentrations sériques en SHBG. Le volume de distribution apparent de l'éthinylestradiol est de 2,8 à 8,6 l/kg.

#### *Biotransformation*

L'éthinylestradiol est en grande partie soumis au métabolisme de premier passage intestinal et hépatique. L'éthinylestradiol et ses métabolites oxydatifs sont essentiellement conjugués avec le glucuronide ou le sulfate. Le taux de clairance métabolique a été signalé à environ 2,3-7ml/min/kg.

*In vitro*, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible du CYP2C19, du CYP1A1 et du CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur basé sur un mécanisme du CYP3A4/5, du CYP2C8 et du CYP2J2.

#### *Élimination*

La concentration sérique d'éthinylestradiol diminue en deux phases, caractérisées par des demi-vies respectives de l'ordre de 1 heure et de 10 à 20 heures.

L'éthinylestradiol n'est pas excrété sous forme inchangée. Ses métabolites sont excrétés selon un rapport urinaire / biliaire de 4:6 et leur demi-vie est d'environ 1 jour.

#### *État d'équilibre*

La concentration sérique d'éthinylestradiol est environ doublée lors d'une utilisation continue de Microgynon 20 comprimés. En raison de la demi-vie variable de la phase terminale de sa clairance sérique et de l'administration quotidienne, l'état d'équilibre est atteint au bout d'environ une semaine.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

Des études précliniques (toxicité de doses répétées, génotoxicité, potentiel carcinogène et toxicité pour la reproduction) n'ont pas mis en évidence d'autres effets que ceux attendus à la lumière des profils hormonaux de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

Il faut néanmoins garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels sont susceptibles de favoriser la croissance de certains tissus et de certaines tumeurs hormono-dépendantes.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

*Noyau du comprimé:*

Lactose monohydraté,  
Amidon de maïs,  
Amidon prégélatinisé,  
Povidone,  
Stéarate de magnésium

*Enrobage du comprimé:*

Saccharose,  
Povidone,  
Macrogol 6000,  
Carbonate de calcium,  
Talc,  
Glycérol 85%,  
Cire de montanglycol,  
Dioxyde de titane (E171),  
Oxyde de fer, jaune (E172),  
Oxyde de fer, rouge (E172)

### 6.2 Incompatibilités

**Sans objet.**

### 6.3 Durée de conservation

5 ans.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

**À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.**

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

21, 3 x 21, 6 x 21 et 13 x 21 comprimés sous plaquettes (PVC/aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer SA-NV  
Kouterveldstraat 7A 301  
B-1831 Diegem (Machelen)

## 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique :	BE279404	
Luxembourg :	2009110627	
	1x 21 comprimés	0433616
	3x 21 comprimés	0433633
	6x 21 comprimés	0433647
	13x 21 comprimés	0434286

## 9. Date de première AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 2 janvier 2006  
Date de dernier renouvellement : 2 avril 2009

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 03/2025

[1] Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6